
特 集：徳島県の救急医療と地域医療：現状と展望

特別講演：HIV 感染症治療戦略の変遷と未来

杉 浦 互

名古屋医療センター臨床研究センター感染・免疫研究部

(平成24年10月2日受付) (平成24年10月10日受理)

発見から四半世紀を経た今日、世界には3300万人の HIV 感染者がいるとされる。本邦の総感染者数はおよそ2万人と諸外国に比して少ないが、確実に増加をしている。HIV 感染症の治療は既存の抗 HIV 薬剤の組み合わせで非感染者と同質の人生を過ごせるまでになり完成の域に達しているが、根治は実現されていない。近年、感染拡大の予防にも抗 HIV 薬剤を使用する戦略が提案され実現されつつある。

HIV/AIDS の状況

1981年、米国 CDC の Morbidity and Mortality Weekly Report に掲載された5名の原因不明の後天性免疫不全症例が世界で最初の Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) の報告である¹⁾。その2年後の1983年にはフランスはパスツール研究所の Luc Montagnier 博士等により Human Immunodeficiency Virus (HIV) が AIDS の原因となる病原体として同定された。以来四半世紀を経た今日、世界保健機関の推計によると、世界にはおよそ3300万人の HIV 感染者 (含む AIDS 発病者) がいるとされる。HIV 感染者はサハラ以南のアフリカ諸国あるいは東南アジア諸国に多く、HIV 感染者の約80%がこれらの地域に集中している。また今までにほぼ同数の3000万人がこの感染症で亡くなっていると推定されている。この死亡者数は感染症としては1918-1919年にかけて世界を席卷したスペイン風邪による死亡者数4000万人に次ぐものであるが、HIV/AIDS 禍が終息していない進行形の事象であることから、いずれスペイン風邪を抜いて一位に躍り出るとは確実と思われ、正に人類の生存を脅かしている感染症である。わが国では HIV/AIDS に対する関心は総じて低く、新聞やテレビ等での報道はまれである。これはわが国の HIV 感染者数が先進国の中において最も低く抑えられており、また HIV 感染者

の主体が男性同性愛者であることから、日常生活の中で感染者と遭遇する機会が少なく、結果として別世界の事象のように感じているからに他ならない。しかしながら平成24年度には HIV 感染者数は累積2万人を超え (エイズ動向委員会報告)、緩慢ながらも確実に HIV 感染者数は増え続けており、また感染の拡大も男性同性愛者に留まらず、男女間の性交渉にも広がりつつあり、今後の動向は楽観できない。

HIV/AIDS の治療

HIV 感染症に対する薬物治療は1986年に登場した nucleoside analogue RT inhibitor (NRTI), zidovudine (AZT), の実用化に始まる²⁾。その後1997年に protease inhibitor (PI) が登場すると、3剤以上の薬剤を組み合わせた多剤併用療法 (combination anti-retroviral therapy: cART) が HIV/AIDS の標準的な治療法として行われるようになる。cART の導入により HIV/AIDS の予後は大きく改善された。cART の導入から15年を経た今日、抗 HIV 薬剤は更に進化し、治療薬剤クラスは NRTI と PI の2クラスに加えて non-nucleoside RT inhibitor (NNRTI), integrase strand transfer inhibitor (INSTI), CCR5 inhibitor そして fusion inhibitor の4クラスの薬剤が登場し治療レジメも個々の患者の状態に応じて最適なものを選ぶことができるようになった。また cART 導入初期に使用されていた薬剤で認識されたさまざまな問題: 容易な薬剤耐性ウイルスの誘導, 短い血中薬剤半減期, 重篤な副作用等を解決した新薬の登場により HIV/AIDS 患者が服薬に要する負担・努力は軽減され、アドヒアランスの維持が容易になり、薬剤耐性等による治療の失敗例は減少した。2009年にわれわれが実施した調査では薬剤耐性に起因する治療困難症例は全体の2%以下であった³⁾。また、現存する抗 HIV 薬剤の組み合わせで

非感染者と同質の人生を全うできるまでに HIV の薬物治療は完成の域に達している。しかし、現在の抗 HIV 薬剤ではどのように組み合わせても感染者体内から HIV を完全に排除できないことから、生涯にわたる抗 HIV 薬剤の服用が必要である。

従来抗 HIV 薬剤による慢性毒性のリスクを軽減させるために、cART の開始を先延ばしにする傾向あり、末梢血液中の CD4⁺細胞数が200個/mm³を下回るまで見送っていた。しかし近年 HIV 感染症の病態として感染者が全身的な慢性炎症の状態にあり、これが心血系等さまざまな合併症（non-AIDS condition）の原因となっていることが指摘されるようになり、これを予防するために cART の早期開始が推奨されるようになっていく。現在の本邦のガイドラインでは CD4⁺細胞数が350個/mm³とされているが、さらに早めて500個/mm³での開始について議論されている。

これからの課題

次なる治療薬・治療法の目標は HIV 感染者体内からの HIV の完全なる排除、すなわち「根治」であり、多くの研究者、製薬企業が「根治」を目指した治療法の開発に取り組んでいる。薬剤としては感染者体内で HIV に感染しながら休止期にある細胞（潜伏感染細胞）を活性化させて宿主免疫の標的として認識させる Histone deacetylases (HDACs) 等が候補として臨床試験に駒を進めているが、その有効性についてはまだ明らかではない。2009年に「根治」に関連して興味深い報告がドイツの研究グループよりなされた。これは急性骨髄性白血病を発病した HIV-1感染者に CCR5 Δ32の骨髄を移植したところ cART を中断しても血中ウイルスが検出限界以下を持続し、CD4⁺細胞の回復も認められたという事例であり、世界で初めての HIV-1感染の根治例と期待されている⁴⁾。CCR5 Δ32を有する人は HIV-1の感染に抵抗性を示すことが知られており、CCR5 Δ32の骨髄細胞の移植により HIV-1の持続感染が維持できなくなったと推測されている。この事例を参考に ex vivo で人為的に CCR5 Δ32とした幹細胞を作り感染者体内に戻すという遺伝子治療戦略が考案され、実際に米国では実験レベルで始まっているが、その正否については、今後の報告が待たれるところである。

cART が素晴らしい成果を上げてきたのとは対照的に、HIV 感染拡大防止の要となる HIV 感染予防ワクチン開

発は難航しており、現時点で実現の目途は立っていない。世界では現在も毎年200万人以上、本邦でも1500人の新たな感染事例が発生しており、感染拡大防止に有効な対策は待ったなしの状況に追い込まれている。このような状況に対して、近年抗 HIV 薬剤を用いた感染予防戦略が浮上している。2010年には南アフリカにおいて NRTI を含むゲルの腔内投与が感染予防に有効であったという報告がなされ（CAPRISA004 試験）、抗 HIV 薬の予防投与の有効性が実証された⁵⁾。また2011年には HIV 感染者と非感染者のカップルを対象にした介入試験（HPTN 052 試験）が行われ、HIV 感染者を早期に治療することがパートナーへの感染予防に極めて有効であることが実証された⁶⁾。CAPRISA004 試験の成功に基づき、今後抗 HIV-1の予防的投薬が、特に途上国において押し進められていくと思われるが、非感染者集団が対象となるため、その実施にあたっては解決すべき課題が多い。一方 HPTN052試験については、対象者が HIV 感染者と明確なことから、その実現は比較的容易であり、特に先進諸国では今後益々 HIV 感染者の早期治療が加速すると思われる（treatment as prevention : TASP）。さて、これらの戦略を進めていく上で問題となるのが薬剤耐性 HIV による感染事例である。積極的に cART が実施されている欧米諸国では新規 HIV 感染症例の10-15%が薬剤耐性 HIV による感染とされ、わが国においても 8-9% に何らかの薬剤耐性変異が観察されており、一部の薬剤耐性 HIV 株はすでに流行株となっていると推測されている⁷⁾。抗 HIV 薬剤による予防策を検討する上で、この薬剤耐性 HIV の流行は考慮する必要がある。一案として「治療」と「予防」に用いる抗 HIV 薬剤を耐性が交叉しない様に分けることを検討することも必要であろう。

終わりに

以上 HIV/AIDS の疫学的動向、治療の現状そして感染拡大予防への取り組みについて述べてきた。この30年間はウイルス学的理解と感染者の余命を改善することが目標であり、膨大な研究予算の投入と多くの研究者の努力の結果、いずれも大きな進歩を達成してきた。そして今、HIV/AIDS 研究の潮流は、これまでは不可能と思われていた「根治」そして「撲滅」という目標に向けて大きく変わりつつある。残念なことに日本を始め多くの先進諸国では経済の停滞に伴い、昨今 HIV/AIDS 関連の予算が削減されつつあるが、この人類史上最悪の感染

禍を克服するためにはより一層の研究の充実とそれを担う次世代の人材の育成が急務である。

文 献

- 1) CDC.: Pneumocystis pneumonia—Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 30 : 250-252, 1981
- 2) Mitsuya, H., Weinhold, K. J., Furman, P. A., St. Clair, M. H., *et al.* : 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U) : an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 82 : 7096-7100, 1985
- 3) 宮崎菜穂子, 松下修三, 藤井毅, 杉浦互 : 抗 HIV 療法を受けている患者における薬剤耐性 HIV の現状と問題点. *日本エイズ学会誌*, 11 : 146-151, 2009
- 4) Hutter, G., Nowak, D., Mossner, M., Ganepola, S., *et al.* : Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 360 : 692-698, 2009
- 5) Karim, Q. A., Karim, S. S., Frohlich, J. A., Grobler, A. C., *et al.* : Effectiveness and Safety of Tenofovir Gel, an Antiretroviral Microbicide, for the Prevention of HIV Infection in Women. *Science* : 2010
- 6) Cohen, M. S., Chen, Y. Q., McCauley, M., Gamble, T., *et al.* : Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N. Engl. J. Med.*, 365 : 493-505, 2011
- 7) Hattori, J., Shiino, T., Gatanaga, H., Yoshida, S., *et al.* : Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients : Nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. *Antiviral Res.*, 88 : 72-79, 2010

Progresses in HIV treatment and prevention strategies

Wataru Sugiura

Clinical Research Center National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Aichi, Japan

SUMMARY

Thirty years have passed since the first report of AIDS cases were published in MMWR. This article reviews a brief history of HIV/AIDS and update in antiretroviral therapy and on-gong prevention programs.

Key words : HIV, antiretroviral therapy, TASP